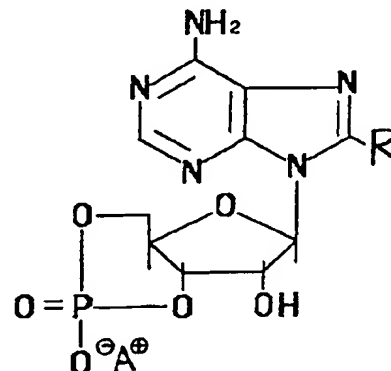


(54) PURIFICATION OF 8-SUBSTITUTED-ADENOSINE-3',5'-CYCLIC PHOSPHORIC ACID

- (11) 5-163295 (A) (43) 29.6.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-351301 (22) 13.12.1991
 (71) KIKKOMAN CORP (72) AYAKO NASU(2)
 (51) Int. Cl.⁵ C07H19/213, C07H1/06

PURPOSE: To purify the subject compound to be used for medicines, biochemical reagents etc., in high purity and recovery rate by adding an ammonium salt to an aqueous solution of a crude 8-substituted-adenosine-3',5'-cyclic phosphate to make a salting-out and by collecting the resultant deposits.

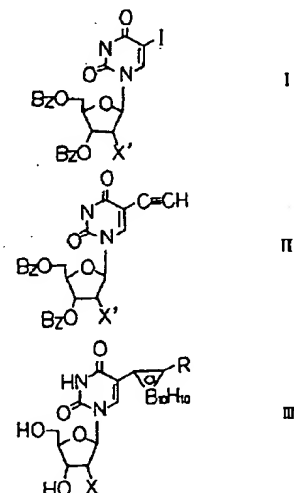
CONSTITUTION: An adenosine-3',5'-cyclic phosphate is dissolved in an aqueous NaOH solution followed by addition of an acetic acid buffer solution (pH 4.5) and then dripping bromine into the solution at 20°C; the resulting solution is then stirred and allowed to react for 18 hr to effect bromination of the 8-site followed by, if needed, transforming the bromine atom into any substituent, thus preparing an aqueous solution of a crude 8-substituted-adenosine-3',5'-cyclic phosphate of the formula (R is (substituted) 1-4C alkoxy, (substituted)amino, (substituted-mercapto, hydroxyl, azide, halogen, etc.; A is alkali (alkaline earth) metal ion, etc.). An inorganic or organic ammonium salt is then added to this solution to make a salting-out and the resulting deposits are collected, thus purifying the objective compound to be used for medicines, biochemical reagents etc., in greatly high purity and recovery rate.

**(54) BORON-CONTAINING URIDINE DERIVATIVE**

- (11) 5-163296 (A) (43) 29.6.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-350735 (22) 12.12.1991
 (71) SUNTORY LTD (72) YOSHINORI YAMAMOTO
 (51) Int. Cl.⁵ C07H23/00, A61K31/70, C07H19/06

PURPOSE: To provide a boron-contg. uridine derivative having boroncontg. cyclic substituent in the base domain, giving high affinity for cancer cells, capable of generating high energy on neutron beam irradiation, thus useful as a ¹⁰B carrier for the neutron capture therapies for a variety of cancers.

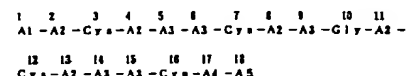
CONSTITUTION: Palladium chloride, triphenylphosphine and cuprous iodide are dissolved in a THF solution of a compound of formula I (Bz is benzoyl; X' is H or OBz) (e.g. 2',3',5'-tris-O-benzoyl-5-iodouridine) followed by addition of trimethylsilylacetylene to carry out reaction; the reaction product is then treated with tetrabutylammonium fluoride to effect detrimethylsilylation into a 5-ethynyluridine derivative of formula II, which is, in turn, made to react with decaborane followed by deprotecting reaction, thus affording the objective boron-contg. uridine derivative of formula III (X is H or OH; R is H, lower alkyl or hydroxy lower alkyl) (e.g. 5-carboranyluridine).

**(54) NEW POLYPEPTIDE AND ANTI-HIV AGENT USING THE SAME**

- (11) 5-163298 (A) (43) 29.6.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 4-134374 (22) 28.4.1992 (33) JP (31) 91p.130410 (32) 2.5.1991
 (71) SEIKAGAKU KOGYO CO LTD (72) NOBUTAKA FUJII(3)
 (51) Int. Cl.⁵ C07K7/08, A61K37/02, C07K99/00

PURPOSE: To provide a new polypeptide having in the molecule a specific amino acid sequence containing disulfide linkages, giving high affinity for lipopolysaccharides like endotoxin, improved in antibacterial and antiviral nature, thus useful as e.g. an anti-HIV agent.

CONSTITUTION: With a peptide solid phase synthesis, a both α -amino group and side chain functional group-protected amino acid is bound, starting from C-terminal, to a dimethoxybenzhydrylamine resin as solid carrier in accordance with the amino acid sequence for the peptide, followed by eliminating the amino-protecting group; this procedure is then repeated, synthesizing a protecting group-protected peptide, which is, in turn, treated with trifluoroacetic acid to effect deprotection and resin elimination into an uncyclized polypeptide. Thence, the pH value of the resulting solution is adjusted to 7.5 followed by air oxidation through aeration to carry out cyclization, thus affording the objective new polypeptide of the formula (A₁ is H or peptide like Lys or Arg; A₂ is Tyr, Phe, etc.; A₃ is Arg, Lys, etc.; A₄ is peptide like Lys or Arg; A₅ is OH or NH₂; Cys may contain S-S bond).



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-163296

(43)公開日 平成5年(1993)6月29日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 23/00				
A 6 1 K 31/70	ADU	8314-4C		
// C 0 7 H 19/06				

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平3-350735

(22)出願日 平成3年(1991)12月12日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成3年10月1日
化学同人発行の「化学10月号第46巻第10号」に発表

(71)出願人 000001904

サントリー株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

(72)発明者 山本 嘉則

宮城県仙台市青葉区一番町2丁目10番26の
1003号

(74)代理人 弁理士 小野 信夫

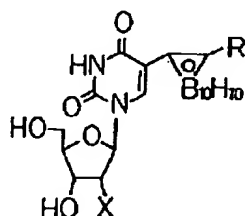
(54)【発明の名称】 含硼素ウリジン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

原因である疾病に対しても有用である。

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(I)

(式中、Xは水素原子または水酸基を示し、Rは水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基を示す) で表される含硼素ウリジン誘導体。

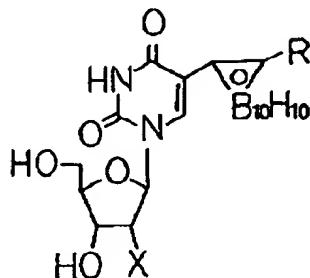
【効果】 本発明の含硼素ウリジン誘導体は、癌細胞に対する高い親和性を有し、かつ、中性子を照射したときに癌細胞を破壊させるのに十分なエネルギーを発生するので、種々の癌の中性子捕捉療法用の¹⁰Bキャリアーとして有用である。また、本発明化合物は細胞増殖抑制作用をも有するので、抗癌剤あるいはRNAウイルスが

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式 (I)

【化1】



(I)

(式中、Xは水素原子または水酸基を示し、Rは水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基を示す) で表される含硼素ウリジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

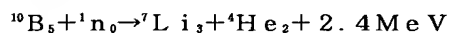
【産業上の利用分野】 本発明は新規な含硼素ウリジン誘導体に関し、さらに詳細には、種々の癌の中性子捕捉療法において中性子捕捉剤として、あるいは癌細胞に対する増殖抑制剤として用いられる含硼素ウリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在までに、制癌剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、種々の制癌抗生物質、植物アルカロイド等が実用化されているが、これらはいずれも基本的には細胞毒であり、その制癌メカニズムは癌細胞と正常細胞の増殖速度の差を応用したものであるため、正常細胞にもある程度の障害を与える事は不可避であり、この結果として、副作用が強いという欠点があった。

【0003】 この欠点を克服するために種々の試みが行われている。例えば、一つの例として、生体の免疫応答能を増強することにより制癌効果を期待するBRM (Biological Response Modifier) 療法が提案されているが、その効果は充分とは言えないのが現状である。

【0004】 また、もう一つの方法として、中性子捕捉療法が提案されている。この中性子捕捉療法とは、天然の硼素中に約20%含まれる安定同位体である質量数10の硼素原子 (^{10}B) と低エネルギーの熱中性子との間の次式：



に示す核反応の際に発生する、2.4MeVというエネルギーを癌細胞の破壊に利用しようという治療法である。即ち、 ^{10}B を含む化合物 (^{10}B キャリアー) を癌患者に投与して、 ^{10}B キャリアーを癌細胞に選択的に取り込ませた後に低エネルギー熱中性子線を照射して、癌細胞を選択的に障害しようという治療法である。

【0005】 このような中性子捕捉療法の実例として

2

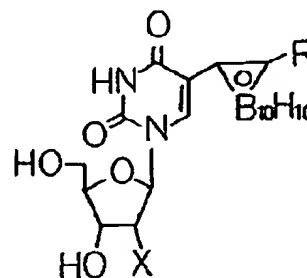
は、畠中らのメルカプトウンデカヒドロデカボラートの脳腫瘍に対する試み、三島らのパラボロノフェニルアラニンの悪性黒色腫に対する試み等が、本発明者による総説 (山本嘉則：化学 46巻10号 24-27頁 1991年) に紹介されているが、さらに中性子捕捉療法を実用化するためには、より広範囲の癌種にも適用できる有用な ^{10}B キャリアーの開発が強く望まれていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、さらに適用範囲が広く、かつ有用な ^{10}B キャリアーの開発を目指し、研究を進めていたところ、RNAの構成成分であるウリジンの核酸部分に硼素原子を導入した化合物は腫瘍細胞に高率に取り込まれ、 ^{10}B キャリアーとして有用であるとともに癌細胞に対する増殖抑制作用を有することを見出し本発明を完成した。

【0007】 すなわち、本発明は次の一般式 (I)

【化2】



(I)

(式中、Xは水素原子または水酸基を示し、Rは水素原子、アルキル基またはヒドロキシアルキル基を示す) で表される含硼素ウリジン誘導体を提供するものである。

【0008】 本発明の含硼素誘導体は、例えば次に示す方法のいずれかにより、製造することができる。

【0009】 方法1：式 (I) 中、Rが水素原子である化合物 (化合物 (Ia)) は、下記反応式に従い、まず、ロビンズら (Robins, M.J. et al. Can. J. Chem. vol. 60, p. 554 (1982)) の報告している方法により、パラジウム触媒とヨウ化銅の存在下、ヨウ素化ウリジン (化合物 (II) 中、 $\text{X}' = \text{OBz}$ である化合物；化合物 (II-1)) もしくはヨウ素化デオキシウリジン (化合物 (II) 中、 $\text{X}' = \text{H}$ である化合物；化合物 (II-2))

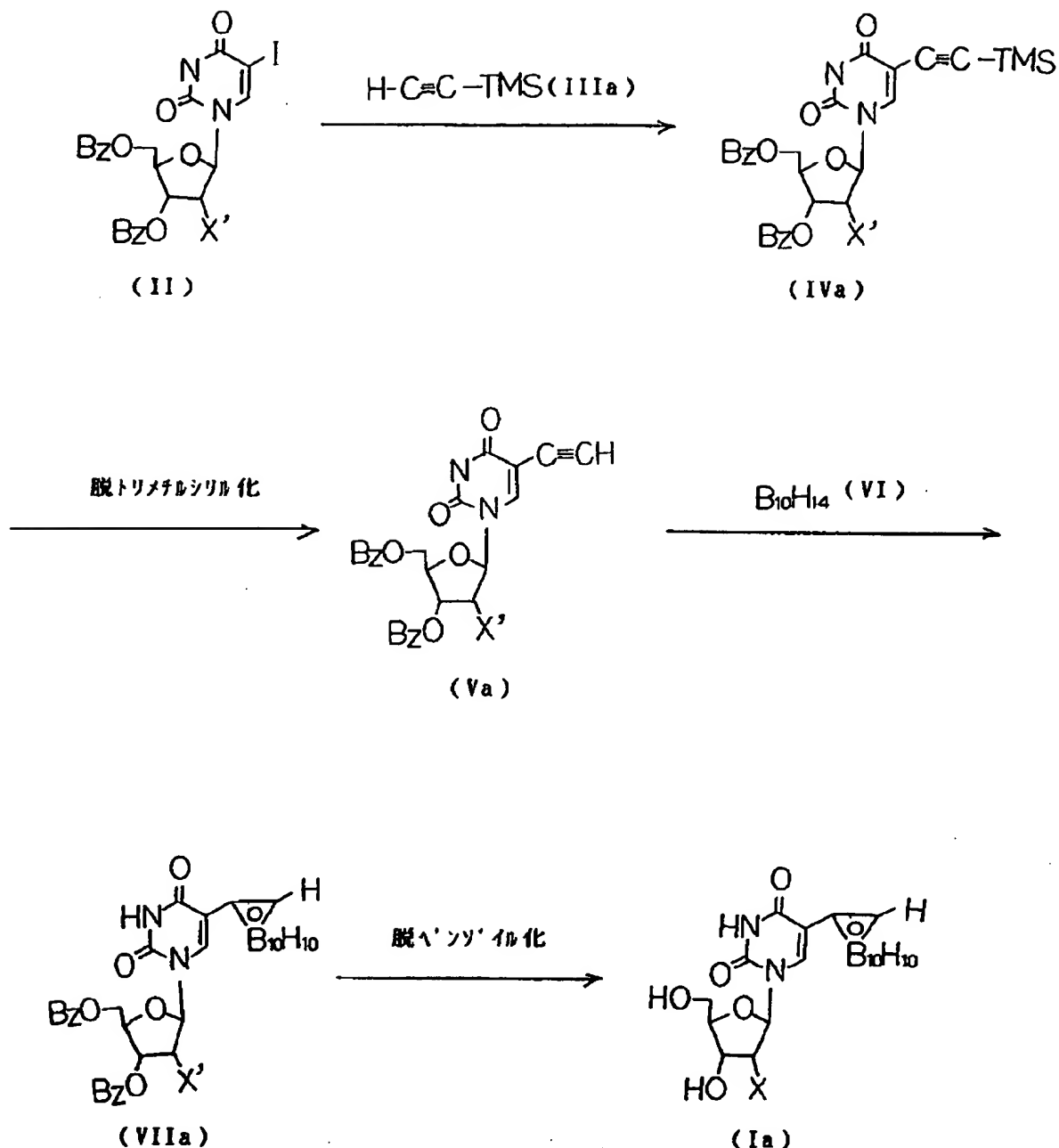
に、トリメチルシリルアセチレン (IIIa) を反応させて対応するトリメチルシリルアセチレン誘導体 (IVa) を得、次いで、得られたトリメチルシリルアセチレン誘導体をテトラブチルアンモニウムフルオリド等で脱トリメチルシリル化して対応するアセチレン誘導体 (Va) とし、更に、得られたアセチレン誘導体にルイス塩基の存在下、デカボラン (VI) を反応させて得られる目的化合物のベンゾイル保護体 (VIIa) を、例えばメタノール中ナトリウムメトキシで脱保護することにより合成す

ることができる。

【0010】

*【化3】

*



(式中、Bzはベンゾイル基、TMSはトリメチルシリル基を示し、Xは水素原子または水酸基を、X'は水素原子または-OBz基を示す) 化合物(II)と化合物(IIIa)の反応において用いられるパラジウム触媒の例としては、塩化パラジウム、臭化パラジウム、酢酸パラジウム、トリフロロ酢酸パラジウム、パラジウムアセチルアセトネート、パラジウムビスベンゾニトリルジクロリド等が挙げられる。また、化合物(Va)とデカボラン(VI)の反応において用いられるルイス塩基の例としては、プロピオニトリル、ジエチルスルフィド等の他、ヘ

2, p.1089) やファインら (Fein, M.M. et al.; Inorg. Chem. 1963, 2, p.1111) が報告している三重結合にデカボロンを導入する際に用いるルイス塩基が挙げられる。

【0011】方法2: また、式(I)中、Rがヒドロキシ低級アルキル基であり、Xが水酸基または水素原子である化合物(化合物(Ib))は、下記反応式に従い、パラジウム触媒とヨウ化銅の存在下、ヨウ素化ウリジン(II-1)またはヨウ素化デオキシウリジン(II-2)にアシルオキシ低級アルキルアセチレン(IIIb)を反応させて対応するアシルオキシ低級アルキルアセチレン誘導体

5

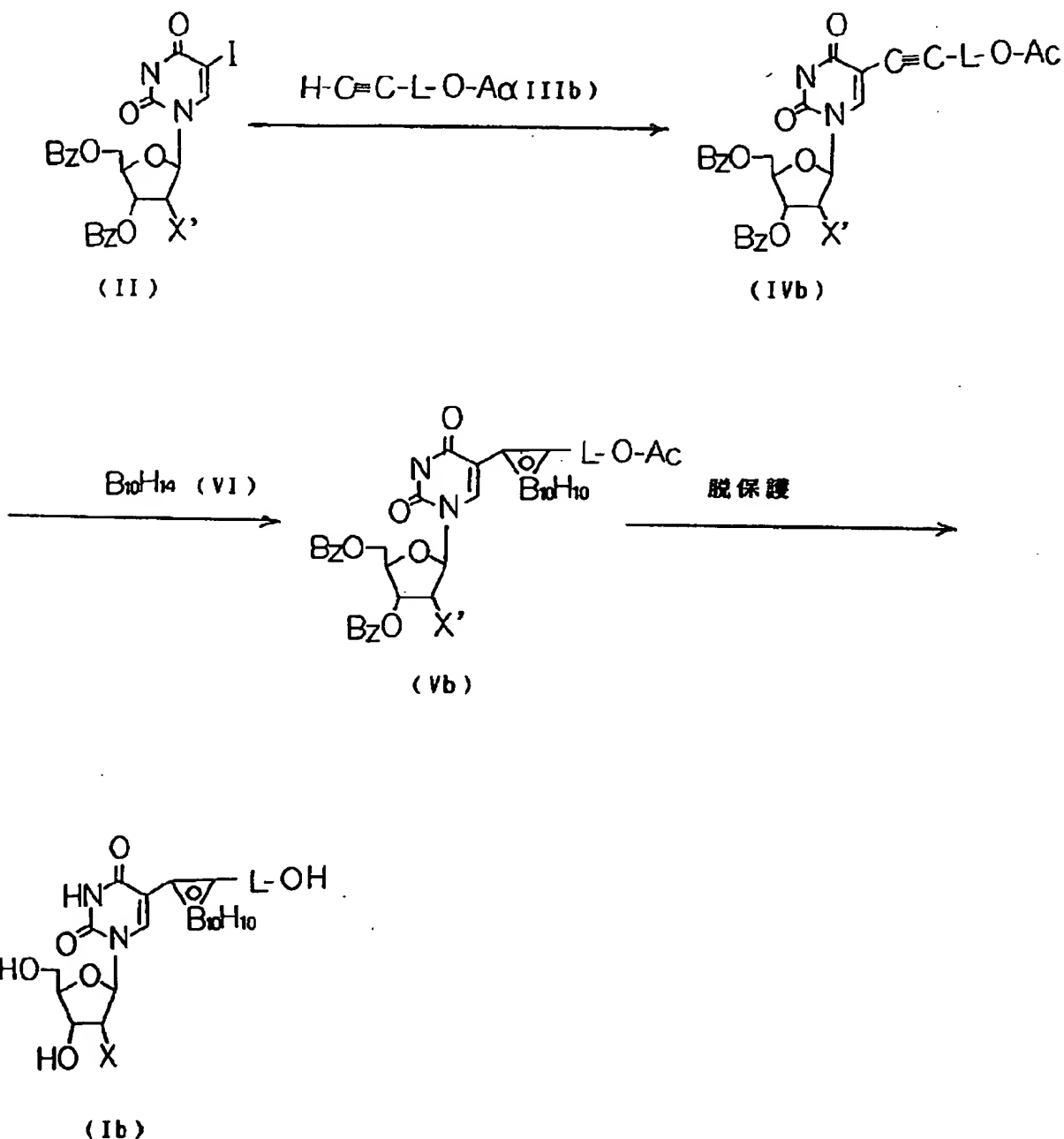
6

(IVb) とし、次いで、得られたアシルオキシ低級アルキルアセチレン誘導体にルイス塩基の存在下、デカボラン (VI) を反応させて目的化合物のアシル保護体 (Vb) とし、これを例えば、メタノール中ナトリウムメトキサ*

* イドで脱保護することにより合成することができる。

【0012】

【化4】



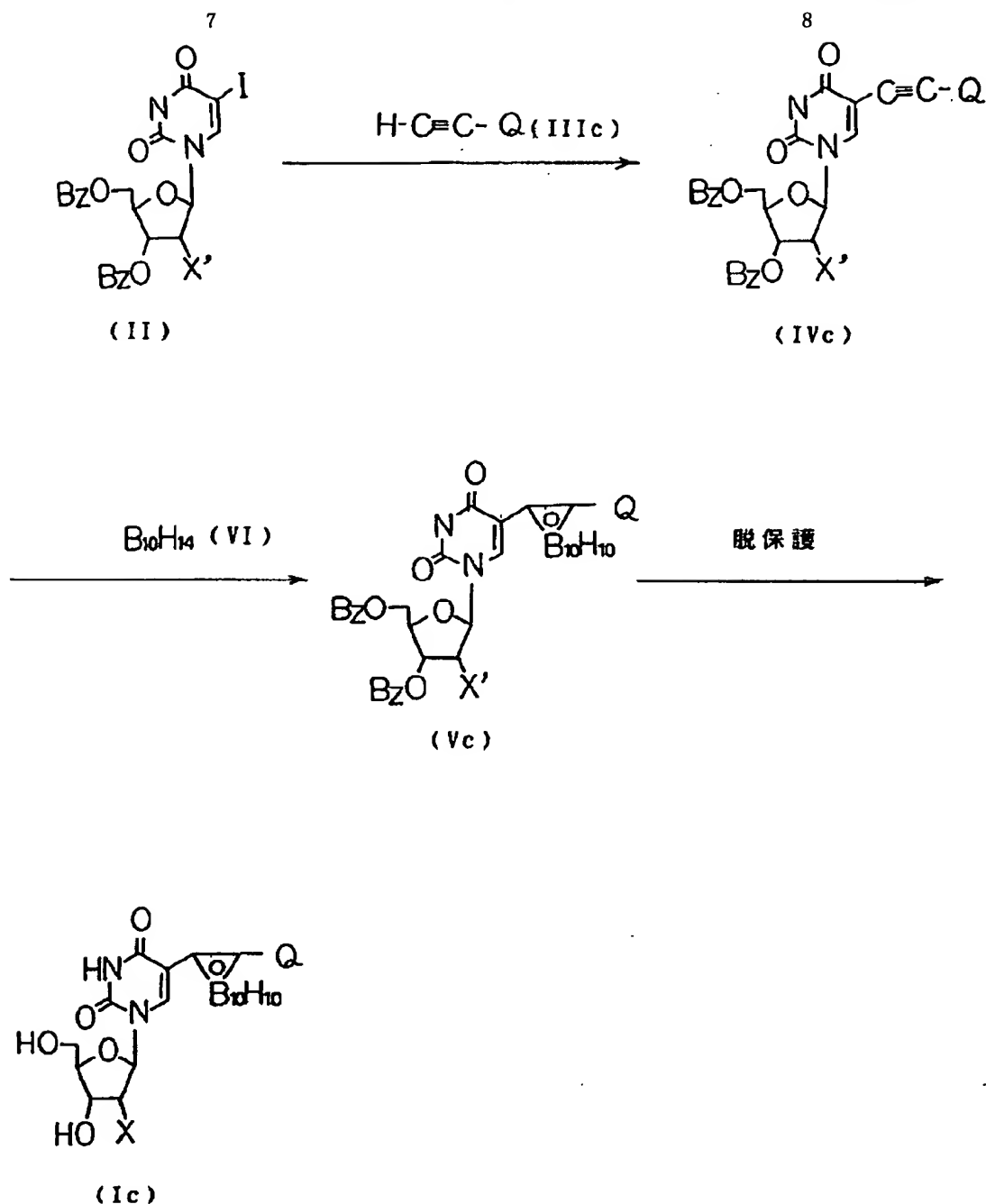
(式中、Acはアシル基を、Lは低級アルキレン基を示し、X、X'およびBzは前記した意味を有する)

【0013】方法3：更に、式(I)中、Rが低級アルキル基であり、Xが水酸基または水素原子である化合物(化合物(Ic))は、下記反応式に従い、パラジウム触媒とヨウ化銅の存在下、ヨウ素化ウリジン(II-1)またはヨウ素化デオキシウリジン(II-2)に低級アルキルアセチレン(IIIc)を反応させて対応する低級アルキル※

※アセチレン誘導体(IVc)とし、次いで、得られた低級アルキルアセチレン誘導体にルイス塩基の存在下、デカボラン(VI)を反応させて目的化合物のベンゾイル保護体(Vc)とし、これを例えば、メタノール中ナトリウムメトキサイドで脱保護することにより合成することができる。

【0014】

【化5】



(式中、Bzはベンゾイル基を、Qは低級アルキル基を示し、XおよびX'は前記した意味を有する)

【0015】上記のようにして製造された含硼素ウリジン誘導体 (I) は、必要に応じて例えば、各種カラムクロマトグラフィ、液液分配、再結晶等の公知の精製手段により精製した後、公知の医薬品用担体と組み合わせることにより、中性子捕捉剤や癌細胞増殖抑制剤とすることができる。このうち中性子捕捉剤は、対象となる癌の種類やその部位に応じてその投与形態を適宜調整することができるが、好ましい形態の一例としては、腫瘍部またはその周辺に局所投与するための注射剤や静脈内投与する注射剤が挙げられる。

【0016】

【作用】本発明の含硼素ウリジン化合物は、RNAの構成成分であるウリジン骨格を有しているため、細胞増殖が盛んな癌細胞にその癌種を問わず取り込まれる。また、本発明者らの報告したICP-AES法によれば本発明化合物が腫瘍細胞に対して高率に取り込まれることが示されるので、 ^{10}B キャリアーとして各種癌の中性子捕捉療法に有利に使用し得ることが期待される。

【0017】また、実施例で後述するように、本発明化合物はそれ自体が癌細胞に対して増殖抑制作用を示すので、中性子捕捉療法に加えて制癌剤としての効果も期待できる。このように、本発明化合物が癌細胞の増殖を抑制する作用のメカニズムは明らかではないが、本発明化合物をウリジンの代わりに取り込んだRNAは正常な

機能を果たさなくなるため、増殖抑制作用を示すと考えられる。したがって、本発明の化合物がRNAに取り込まれる癌種であれば、その対象を問わず増殖を抑制することができ、そのみに留まらず、RNAウイルスが原因である、後天性免疫不全症候群（AIDS）や成人性T細胞白血病（ATL）などにも有効に使用しうる。

【0018】

【実施例】次に実施例によって本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例になんら制約されるものではない。

【0019】実施例 1.

5-カルボラニルウリジン（式（I）中、 $X=OH$ 、 $R=H$ の化合物）の製造：

（a）2', 3', 5'-トリス-O-ベンゾイル-5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ウリジン（式（IVa）中、 $X'=OBz$ の化合物）の製造

2', 3', 5'-トリス-O-ベンゾイル-5-ヨードウリジン（II-1）
2.046 g（3.0 mmol）のテトラヒドロフラン（以下THFと略す）溶液30 mlに、塩化パラジウム 53 mg（0.30 mmol）、トリフェニルホスフィン 158 mg（0.60 mmol）およびヨウ化第一銅 114 mg（0.60 mmol）を溶解し、これにトリエチルアミン1.2 mlおよびトリメチルシリルアセチレン0.85 ml（6.0 mmol）を加え、アルゴン気流下に40℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラム（ベンゼン：酢酸エチル=5：1）で精製し、標題化合物である2', 3', 5'-トリス-O-ベンゾイル-5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ウリジン 1.47 g（2.25 mmol；収率75%）を得た。

【0020】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3450, 3080, 2980, 2160, 1720, 1695, 1460, 1275, 1140, 1100, 850, 715.

1H -NMR (CDCl₃, 中, 270 MHz, δ ppm) : 8.24 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.32~8.14 (15H, m), 6.30 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=5.9, 3.7$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=5.9, 5.9$ Hz), 4.76 (3H, m), 0.18 (9H, m).

MS (M+H) :

計算値 (C₃₅H₃₃O₉N₂Siとして) ; m/z 653.1956,

実測値 ; m/z 653.1973.

【0021】（b）2', 3', 5'-トリス-O-ベンゾイル-5-(エチニル)ウリジン（式（Va）中、 $X'=OBz$ の化合物）の製造

上記（a）で得られた、2', 3', 5'-トリス-O-ベンゾイル-5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]

ウリジン 1.10 g（1.69 mmol）をTHF 15 mlに溶解し、これにテトラブチルアンモニウムフルオリドの1.1 M/THF溶液1.85 mlを滴下して室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、有機層をジクロロメタンで抽出して、飽和食塩水による洗浄、無水硫酸マグネシウムによる乾燥の後、溶媒を減圧留去して粗精製物を得た。これをシリカゲルカラム（ジクロロメタン：酢酸エチル=50：1）で精製し、収率97%で脱トリメチルシリル体である、2', 3', 5'-トリス-O-ベンゾイル-5-(エチニル)ウリジン 954 mg（1.64 mmol）を得た。

【0022】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3430, 3300, 3250, 3110, 3090, 1720, 1450, 1270, 1120, 1090, 710.

1H -NMR (CDCl₃, 中, 270 MHz, δ ppm) : 8.24 (1H, brs), 7.79 (1H, s), 7.34~8.14 (15H, m), 6.34 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.89 (1H, dd, $J=5.9, 4.0$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=5.9, 5.9$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J=14.0, 4.5$ Hz), 4.75 (1H, m), 4.73 (1H, dd, $J=14.0, 3.5$ Hz), 2.99 (1H, s).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 中, 270 MHz, δ ppm) : 166.1, 165.3, 165.2, 160.9, 149.0, 143.2, 133.8, 133.7, 133.5, 129.8, 129.7, 129.6, 129.0, 128.7, 128.5, 128.2, 100.3, 88.1, 82.3, 80.8, 73.9, 73.7, 71.2, 63.7.

MS (M+H) :

計算値 (C₃₂H₂₅O₉N₂として) ; m/z 581.1560,

実測値 m/z : 581.1563.

【0023】（c）2', 3', 5'-トリス-O-ベンゾイル-5-カルボラニルウリジン（式（VIIa）中、 $X'=OBz$ の化合物）の製造

上記（b）で得られた脱トリメチルシリル体 145 mg（0.25 mmol）のトルエン溶液10 mlに、デカボラン37 mg（0.30 mmol）およびプロピオニトリル0.36 ml（5.0 mmol）を加え、アルゴン気流下に18時間還流した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラム（ジクロロメタン：エタノール=100：1）で精製し、収率67%で標題化合物である2', 3', 5'-トリス-O-ベンゾイル-5-カルボラニルウリジン 117 mgを得た。

【0024】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3450, 3250, 3100, 2610, 1740, 1690, 1460, 1275, 1130, 1100, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 中, 270MHz, δ ppm) : 8.50 (1H, brs), 7.76 (1H, s), 7.34~8.14 (15H, m), 6.19 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.93 (1H, dd, $J=5.5, 4.0\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $J=5.5, 5.5\text{Hz}$), 5.61 (1H, brs), 4.81 (1H, dd, $J=11.4, 3.7\text{Hz}$), 4.77 (2H, m), 4.68 (1H, dd, $J=11.4, 3.7\text{Hz}$), 1.0~3.0 (10H, br).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 中, 270MHz, δ ppm) : 166.1, 165.4, 165.2, 160.3, 148.6, 142.6, 133.8, 133.7, 133.4, 129.8, 129.7, 129.0, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 107.8, 89.7, 80.7, 73.8, 71.1, 69.2, 64.0, 57.8.

MS ($M+H$) :

計算値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_9\text{N}_2\text{B}_{10}$ として) ; m/z 70

1.3277,

実測値 ; m/z 701.3370.

【0025】(d) 5-カルボラニルウリジンの製造
上記(c)の方法に従って得られた2', 3', 5'-トリス- O -ベンゾイル-5-カルボラニルウリジン 510mg (0.73mmol) とナトリウムメトキシaid 198mg (3.67mmol) をメタノール20ml に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、イオン交換樹脂(Dowex 50W \times 8, H $^+$ 型)を加えてpHを6とした後、濾過した。濾液は減圧濃縮の後、シリカゲルカラム(ジクロロメタン:エタノール=15:1)で精製し、収率83%で標題化合物である5-カルボラニルウリジン 235mg (0.61mmol) を白色粉末として得た。

【0026】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3420, 3100, 2950, 2600, 1700, 1470, 1300, 1310.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 中, 270MHz, δ ppm) : 8.49 (1H, s), 5.97 (1H, brs), 5.94 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.20 (1H, dd, $J=4.8, 4.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=4.8, 4.8\text{Hz}$), 4.07 (1H, m), 3.85 (1H, dd, $J=11.7, 2.6\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 2.6\text{Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD 中, 270MHz, δ ppm) : 162.5, 151.0, 144.4, 108.0, 90.9, 86.7, 76.5, 72.3, 71.7, 62.0, 59.8.

融点: 279~280 $^{\circ}\text{C}$

【0027】実施例 2.

5-カルボラニル-2'-デオキシウリジン (式(I) 中, $X=R=H$ の化合物) の製造:

(a) 3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]-2'-デオキシウリジン (式(IVa) 中, $X'=H$ の化合物) の製造
3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-ヨード-2'-デオキシウリジン (II-b) 490mg (0.87mmol)、塩化パラジウム 15.4mg (0.087mmol)、トリフェニルホスフィン 45.6mg (0.17mmol) およびヨウ化第一銅 33mg (0.17mmol) のTHF溶液 10ml にトリエチルアミン 0.25ml (1.7mmol) およびトリメチルシリルアセチレン 0.25ml (1.74mmol) を加え、アルゴン気流下、40 $^{\circ}\text{C}$ で1時間反応させた。反応後、実施例1(a)と同様に処理し、収率64%で標題化合物である3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]-2'-デオキシウリジン 297mg (0.56mmol) を得た。

【0028】この化合物の物性値を下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 中, 270MHz, δ ppm) : 8.32 (1H, bs), 7.43~8.08 (10H, m), 7.88 (1H, s), 6.37 (1H, dd, $J=8.5, 5.5\text{Hz}$), 5.60 (1H, m), 4.83 (1H, dd, $J=12.0, 3.5\text{Hz}$), 4.67 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, m), 2.78 (1H, ddd, $J=14.0, 5.5, 1.5\text{Hz}$), 2.28 (1H, ddd, $J=14.0, 8.5, 6.5\text{Hz}$), 0.14 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 中, 270MHz, δ ppm) : 166.3, 166.2, 161.5, 149.6, 142.3, 133.9, 133.8, 130.0, 129.8, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 101.3, 100.1, 95.2, 86.2, 83.5, 75.3, 64.6, 38.8.

【0029】(b) 3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-エチニル-2'-デオキシウリジン (式(Va) 中, $X'=H$ である化合物) の製造
上記(a)で得られた3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]-2'-デオキシウリジン 154mg (0.29mmol) をアセトニトリル (15ml) に溶解し、これにテトラエチルアンモニウムプロマイド 121mg (0.58mmol)、フッ化カリウム 33mg (0.58mmol) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、有機層をジクロロメタンで抽出して、飽和食塩水による洗浄、無水硫酸マグネシウムによる乾燥の後、溶媒を減圧留去して粗精製物を得た。これをシリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、収率90%で脱トリメチルシリル体である、3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-エチニル-2'-デオキシウリジン 120mg (0.26mmol) を得た。

【0030】この化合物の物性値を下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中、 270MHz , δ ppm) : 9.00 (1H, bs), 7.91 (1H, s), 7.44~8.09 (10H, m), 6.38 (1H, dd, $J=8.0, 5.5\text{Hz}$), 5.63 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J=12.0, 3.5\text{Hz}$), 4.71 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, dd, $J=6.5, 3.0\text{Hz}$), 3.02 (1H, s), 2.80 (1H, ddd, $J=14.0, 5.5, 1.5\text{Hz}$), 2.32 (1H, ddd, $J=14.0, 8.0, 6.5\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 中、 270MHz , δ ppm) : 166.1, 165.9, 160.8, 148.9, 142.7, 133.8, 133.6, 129.8, 129.6, 129.1, 128.8, 128.6, 99.8, 85.9, 83.3, 82.1, 74.9, 74.0, 64.2, 38.7.

【0031】(c) 3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-カルボラニル-2'-デオキシウリジン (式 (VIIa) 中、 $\text{X}'=\text{H}$ の化合物) の製造

上記 (b) で得られた脱トリメチルシリル体、3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-エチニル-2'-デオキシウリジン 120mg (0.26mmol) とデカボラン 38mg (0.31mmol) のトルエン溶液 (10ml) にプロピオニトリル 0.18ml (2.50mmol) を加え、アルゴン雰囲気下に 17 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去して、粗生成物をシリカゲルカラム (ベンゼン:ヘキサン = 9:1) で精製し、収率 55% で標題化合物である 3', 5'-ビス- O -ベンゾイル-5-カルボラニル-2'-デオキシウリジン 82mg (0.14mmol) を得た。

【0032】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr , cm^{-1}) : 3425, 3200, 3100, 2600, 1720, 1680, 1460, 1260, 1100, 710.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中、 270MHz , δ ppm) : 8.90 (1H, bs), 7.43~8.08 (10H, m), 7.95 (1H, s), 6.26 (1H, dd, $J=8.5, 5.4\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.60 (1H, bs), 4.65~4.73 (3H, m), 2.91 (1H, ddd, $J=14.0, 5.4, 1.5\text{Hz}$), 2.38 (1H, ddd, $J=14.0, 8.5, 6.0\text{Hz}$), 1.0~3.0 (10H, br)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 中、 270MHz , δ ppm) : 166.1, 165.9, 160.4, 148.8, 141.3, 133.8, 133.7, 129.8, 129.6, 107.5, 86.9, 83.6, 74.9, 69.4, 64.5, 57.9, 39.0.

MS ($\text{M}+\text{H}$) :

計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}_2\text{B}_{10}$) として; m/z 581.3062,

実測値; m/z 581.3082.

【0033】(d) 5-カルボラニル-2'-デオキシウリジンの製造

上記 (c) の方法にしたがって得られた 2', 3', 5'-トリス- O -ベンゾイル-5-カルボラニル-2'-デオキシウリジン 400mg (0.68mmol) とナトリウムメトキサイド 185mg (3.43mmol) を 20ml のメタノールに溶解し、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、イオン交換樹脂 ($\text{Dowex } 50\text{W} \times 8, \text{H}^+$ 型) を加えて pH を 6 とした後、濾過した。濾液は減圧濃縮の後、シリカゲルカラム (ジクロロメタン:エタノール = 15:1) で精製し、収率 91% で標題化合物である 5-カルボラニル-2'-デオキシウリジン 230mg (0.62mmol) を白色粉末として得た。

【0034】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr , cm^{-1}) : 3450, 3060, 2610, 1700, 1640, 1470, 1300, 1200.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 中、 270MHz , δ ppm) : 8.45 (1H, s), 6.26 (1H, dd, $J=6.5, 6.5\text{Hz}$), 5.95 (1H, brs), 4.41 (1H, ddd, $J=5.7, 3.0, 3.0\text{Hz}$), 4.00 (1H, ddd, $J=3.0, 3.0, 3.0\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.5, 3.0\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.5, 3.0\text{Hz}$), 2.35 (1H, ddd, $J=13.5, 6.5, 3.0\text{Hz}$), 2.20 (1H, dd, $J=13.5, 6.5, 5.7\text{Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD 中、 270MHz , δ ppm) : 162.6, 150.8, 144.4, 107.8, 89.5, 87.5, 72.7, 72.4, 62.7, 59.9, 42.1.

融点: 185~187°C

【0035】実施例 3.

5-ヒドロキシメチルカルボラニルウリジン (式 (I) 中、 $\text{X}=\text{OH}$, $\text{R}=-\text{CH}_2\text{OH}$ の化合物) の製造:

(a) 2', 3', 5'-トリス- O -ベンゾイル-5-[3-(アセトキシ)プロピニル]ウリジン (式 (IVb) 中、 $\text{L}=\text{メチレン}$, $\text{X}'=\text{OBz}$, $\text{Ac}=\text{アセチル}$ の化合物) の製造

2', 3', 5'-トリス- O -ベンゾイル-5-ヨードウリジン (II-1) 2.046g (3.0mmol)、塩化パラジウム/トリフェニルホスフィン錯体 [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$] 63mg (0.09mmol) およびヨウ化第一銅 114mg (0.60mmol) の THF 溶液 30ml に、トリエチルアミン 1.0ml およびプロパギルアセテート 0.60ml (6.0mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラム (n -ヘキサン:酢酸エチル = 3:2) で精製し、収率 62% で標題化合物である、2', 3', 5'-

15

トリスーオーベンゾイルー5-[3-(アセトキシ)プロピニル]ウリジン 1.22g (1.65mmol)を得た。

【0036】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 3070, 1720, 1690, 1450, 1120, 1100, 1070, 1025.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中, 270MHz, δ ppm): 8.50 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.32~8.14 (15H, m), 6.30 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.88 (1H, dd, $J=5.9, 4.0\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=5.9, 5.9\text{Hz}$), 4.75 (3H, m), 4.69 (1H, s), 4.68 (1H, s), 2.08 (3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 中, 270MHz, δ ppm): 170.1, 166.0, 165.2, 161.0, 149.1, 143.2, 133.7, 133.6, 133.3, 129.8, 129.7, 129.6, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 100.2, 88.4, 87.8, 80.7, 76.8, 73.9, 71.7, 63.8, 52.4, 20.5.

MS (M+H):

計算値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{O}_{11}\text{N}_2$ として); m/z 653.1772,

実測値; m/z 653.1736.

【0037】(b) 2', 3', 5'-トリスーオーベンゾイルー5-(1-アセトキシメチル)カルボラニルウリジン (式(Vb)中, L=メチレン, $\text{X}'=\text{OBz}$, Ac=アセチルの化合物)の製造

上記(a)で得られた、2', 3', 5'-トリスーオーベンゾイルー5-[3-(アセトキシ)プロピニル]ウリジン 163mg (0.25mmol)とデカボラン37mg (0.30mmol)のトルエン溶液(10ml)にジエチルスルフィド0.54ml (5.0mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、4時間、加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を留去して得られる粗精製物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、収率40%で標題化合物である2', 3', 5'-トリスーオーベンゾイルー5-(1-アセトキシメチル)カルボラニルウリジン 77mg (0.10mmol)を得た。

【0038】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 3240, 3060, 2590, 1720, 1700, 1620, 1600, 1450, 1315, 1260, 1210, 1100, 1070, 1020, 710.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中, 270MHz, δ ppm): 8.58 (1H, bs), 7.32~8.16 (15H, m), 7.97 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.94 (1H, dd, $J=6.2, 4.0\text{Hz}$),

16

5.78 (1H, dd, $J=6.2, 6.2\text{Hz}$), 4.83 (1H, dd, $J=11.4, 2.5\text{Hz}$), 4.78 (1H, m), 4.71 (1H, dd, $J=11.4, 4.0\text{Hz}$), 4.46 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 4.38 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 1.0~3.0 (10H, br)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 中, 270MHz, δ ppm): 169.5, 166.2, 165.5, 165.4, 159.1, 148.7, 147.0, 133.9, 133.9, 133.7, 129.9, 129.9, 129.1, 128.8, 128.6, 128.6, 128.2, 105.4, 88.8, 81.0, 79.6, 75.8, 73.9, 71.2, 64.1, 62.0, 20.2.

MS (M+H):

計算値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{B}_{10}$ として); m/z 773.3485,

実測値; m/z 773.3555.

【0039】(c) 5-ヒドロキシメチルカルボラニルウリジンの製造

上記(b)の方法に従って得られた2', 3', 5'-トリスーオーベンゾイルー5-(1-アセトキシメチル)カルボラニルウリジン 540mg (0.70mmol)とナトリウムメトキサイド190mg (3.52mmol)を20mlのメタノールに溶解し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、イオン交換樹脂(Dowex 50W \times 8, H型)を加えてpHを6とした後、濾過した。濾液は減圧濃縮の後、シリカゲルカラム(ジクロロメタン:エタノール=6:1)で精製して収率89%で標題化合物、5-ヒドロキシメチルカルボラニルウリジン 260mg (0.62mmol)を白色粉末として得た。

【0040】この化合物の物性値を下に示す。

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2600, 1690, 1460, 1300, 1110, 1080.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 中, 270MHz, δ ppm): 8.54 (1H, s), 5.94 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=4.5, 4.5\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=4.5, 4.5\text{Hz}$), 4.08 (1H, m), 3.93 (1H, d, $J=13.0$), 3.87 (1H, dd, $J=12.0, 2.5\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD 中, 270MHz, δ ppm): 161.9, 151.2, 148.4, 105.6, 91.2, 86.7, 85.6, 77.3, 76.4, 71.7, 64.1, 62.2.

融点: 254~255 $^{\circ}\text{C}$

【0041】実施例 4.

増殖抑制活性の測定

50 各種マウス悪性腫瘍細胞に対する本発明化合物の増殖抑

17

制活性を調べた。検体である本発明化合物は、75%エタノールを含むリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に 9×10^{-2} Mの濃度で溶解し、 -20°C で保存して用時RPMI 1640培地で希釈した。この希釈濃度ではエタノール濃度が0.085%以下となり、細胞増殖に影響を与えない。マウス悪性腫瘍細胞としては、ネズミの白血病株化細胞であるP388細胞、L1210細胞およびMBL-2細胞、悪性黒色腫株化細胞であるB-16細胞およびサルコーマ株化細胞であるMethA細胞を選びこれを検定細胞とした。これら検定細胞は、5%牛胎仔血清を含むRPMI 1640培地で培養した。*

表 1

マウス悪性腫瘍細胞に対する増殖抑制活性 (IC_{50} , M)

検 定 細 胞	実 施 例 1 の 化 合 物	実 施 例 2 の 化 合 物	実 施 例 3 の 化 合 物
P-388	2.20×10^{-6}	1.99×10^{-6}	5.60×10^{-6}
L1210	3.98×10^{-6}	2.98×10^{-6}	$> 3 \times 10^{-4}$
B-16	3.16×10^{-6}	2.82×10^{-6}	1.00×10^{-4}
MBL-2	3.09×10^{-6}	2.23×10^{-6}	1.19×10^{-4}
MethA	3.98×10^{-6}	3.16×10^{-6}	$> 3 \times 10^{-4}$

【0044】この結果から明らかなように、本発明の化合物は、 IC_{50} が 10^{-6} Mオーダーのレベルでネズミの悪性腫瘍細胞に対して増殖抑制活性を示した。なお、既知のウリジン誘導体である5-ボロノウリジン(Schinz, R. F. and Prusoff, W. H., J. Org. Chem., vol. 1, 50, p841(1985))についても同様に増殖抑制活性を測定したが、その IC_{50} は0.3 mM以上と算出され、増殖抑制活を示さなかった。

【0045】

※

18

*【0042】増殖抑制活性の測定は、検定細胞を上記と同じ培地に 2×10^4 cell/mlで懸濁し、24穴の組織培養プレートに播種し、これに種々の濃度の検体を加えて、炭酸ガス培養器で、炭酸ガス濃度5%、 37°C で3日間培養し、培養終了後、コーンターカウンターで細胞数を測定し、コントロールの50%の細胞数を示す検体濃度(IC_{50})を算出することにより行なった。

コントロールとしては、同時に検体を加えないで培養したものを用いた。この結果を表1に示す。

10 【0043】

※【発明の効果】本発明の含硼素ウリジン誘導体は、癌細胞に対する高い親和性を有し、かつ、中性子を照射したときに癌細胞を破壊させるのに十分なエネルギーを発生するので、種々の癌の中性子捕捉療法用の ^{10}B キャリアーとして有用である。また、本発明化合物は細胞増殖抑制作用をも有するので、抗癌剤あるいはRNAウイルスが原因である疾病に対しても有用である。

以 上